

Tratamiento del mastocitoma canino con un inhibidor de la tirosina quinasa. A propósito de un caso clínico

Treatment of canine mast cell tumors with a tyrosine kinase inhibitor. Regarding a clinical case

G. Machicote,^{1,2} A. Cobián,¹ F. Díaz-Santiago¹

¹Clínica Veterinaria Fauna – Avda. de Vigo 100 – (36005) – Pontevedra

²Clínica Veterinaria Vilanova – González Besada 33, bajos – (36620) – Vilanova de Arousa

Resumen

La formación del mastocitoma (MCT) se debe a la proliferación incontrolada de mastocitos o células cebadas, siendo el tumor cutáneo maligno más frecuente en la especie canina con una prevalencia de alrededor de un 20 % con respecto a los tumores de piel. Este tumor se caracteriza por un comportamiento y una progresión muy impredecibles, variando su agresividad de acuerdo a su grado de diferenciación celular. Su aspecto clínico es tan variable que puede hacer de su diagnóstico clínico un verdadero desafío. El objetivo de este artículo es la descripción del manejo terapéutico y de sus resultados en el tratamiento de un paciente canino Bóxer con dos tumores mastocíticos no resecables de grado II en estadio IV, utilizando un inhibidor de la tirosina quinasa (Inhibidor TK) denominado masitinib (Masivet®), a 12,5 mg/kg, diariamente y por vía oral. Cabe mencionar que en este caso, por estudio de secuenciación genética, el MCT era de receptor c-Kit no mutado. En nuestro caso, el tratamiento de esta neoplasia en un paciente en estado terminal, con la utilización de esta nueva droga en veterinaria, ha sido una experiencia muy satisfactoria, sin haber comprobado efectos colaterales y logrando una sobrevida de buena calidad durante casi 8 meses.



Palabras clave: Mastocitoma canino, masitinib.

Keywords: Canine mast cell tumor, masitinib.

Clin. Vet. Peq. Anim., 2011, 31 (1): 19-27

Introducción

El mastocitoma (MCT) es un tumor cutáneo muy frecuente en la especie canina, y principalmente en ciertas razas como el Bóxer, Bull Terrier, Boston Terrier, Staffordshire Bull Terrier, Golden Retriever y Labrador.¹

Los mastocitomas son neoplasias formadas por mastocitos que proliferan sin control debido a la participación de mediadores quimiotácticos y a la mutación o sobreexpresión de los genes que sintetizan sus receptores, liberando diversas sustancias que intervienen en su crecimiento y en los síntomas que se desarrollan. Las características clínicas de esta tumoración varían según la agresividad de la misma, presentándose en algunas ocasiones como simples tumores extirpables sin más consecuencias hasta, en el otro extremo, múltiples tumoraciones que invaden el organismo de forma metastásica y con afecciones sistémicas graves.

La liberación de las sustancias contenidas en los gránulos citoplasmáticos de los mastocitos puede producir una reacción típica de estos tumores denominada "Signo de Darier",² en la cual el edema y eritema periféricos al tumor nos ofrecen otra característica para facilitar su reconocimiento.

Los mastocitos son células migrantes del tejido conectivo que derivan de líneas especiales de las células hematopoyéticas multipotenciales de la médula ósea, CD34+. Se caracterizan por un citoplasma lleno de grandes gránulos conteniendo aminas vasoactivas, se-

rino proteasas neutras, enzimas preformadas, proteoglicanos, péptidos vasoactivos y citoquinas preformadas.³ Su función se basa en un rol fundamental dentro del sistema inmunitario, considerándose esta célula la llave central de la conmutación (on-off) de la inmunorregulación del sistema, con la capacidad de incrementar o de limitar y hasta suprimir las respuestas inmunes de las demás células, en función de ambas reacciones inflamatorias, innata y adquirida, manejando como un director de orquesta las funciones y mecanismos del sistema.³

Esta tumoración se puede presentar de forma aislada o múltiple, con una apariencia clínica muy variable, pudiéndose clasificar de acuerdo a su grado de diferenciación celular, índice mitótico y diseminación.⁴

Un estudio reciente^{5,6} considera estos parámetros directamente relacionados con el tiempo medio de supervivencia, estableciendo 18 meses para los de grado II, y 3 meses para los poco diferenciados o grado III.

La probabilidad de metástasis (frecuente en ganglios regionales, más rara en bazo e hígado) aumenta según se trate de un MCT diferenciado, moderadamente diferenciado, o indiferenciado.

Por lo tanto podemos detallar los grados de diferenciación del MCT según la gráfica de clasificación de Patnaik⁷ (Tabla 1).

En general, el diagnóstico del MCT es relativamente

* Contacto: gus@clinicaveterinariavilanova.com

Tabla 1. Grados de diferenciación del mastocitoma según la clasificación de Patnaik⁷

Grado	Descripción
I	MCT confinado a la dermis y espacios interfoliculares. Células monomórficas con citoplasma amplio, límites definidos y gránulos intracitoplasmáticos de tamaño medio. No hay mitosis y el edema y necrosis son mínimos.
II	MCT que infiltra o sustituye tejido dérmico inferior o subcutáneo. Las células son moderadamente pleomórficas, con células fusiformes y gigantes esparcidas. En gran parte el citoplasma de estas células se distingue por poseer gránulos finos y en ocasiones grandes, aunque no siempre el grado es definido por éstos. Las mitosis son raras (0-2 por campo de alto poder). Se presentan áreas de edema y necrosis difusas.
III	MCT sustituye el tejido subcutáneo y profundo. Las células son pleomórficas y muchas binucleadas. El citoplasma es indefinido con gránulos finos o ausentes. Las mitosis son habituales (3-6 por campo de alto poder). Son comunes las hemorragias, edema y necrosis.

sencillo por medio de citología, aunque solo a través de la biopsia podremos conocer su gradación histopatológica con exactitud. La aspiración con aguja fina y su tinción con colorante panóptico rápido es un método complementario suficiente para reconocer estas células. Existen casos de poca diferenciación celular donde es difícil reconocer los gránulos con esta tinción básica, y pueden ser necesarios otros tipos de colorantes como el azul de toluidina para hacerlo.⁸

Además de conocer esta gradación, es importante estadificar al paciente para determinar el alcance exacto de la enfermedad,¹⁻⁷ su pronóstico y tratamiento (Tabla 2).

La obtención de un hemograma completo, la aspiración con aguja fina de ganglios regionales, los aspirados de médula ósea, las radiografías y la ecografía, son pruebas complementarias esenciales para definir con exactitud esta estadificación. La presencia de anemia por pérdidas sanguíneas debido a úlceras, la mastocitosis sanguínea o medular y la esplenomegalia y/o hepatomegalia, son evidencias que ayudan a demostrar la diseminación del tumor.⁷

Los mastocitomas de grado II o III y en estadios de II a IV, combinados o no con una localización de difícil acceso quirúrgico, pueden justificar en un inicio la renuncia a su

Tabla 2. Esquema de los estadios para los Mastocitomas

Estadio	Descripción
I	Afección de la dermis sin afectar ganglios regionales
II	Afección de la dermis con diseminación en ganglios regionales
III	Tumoración dérmica múltiple con o sin afección ganglionar
IV	Metástasis distantes y/o afección sistémica

extirpación quirúrgica. En estos casos, el manejo terapéutico puede pasar por la utilización paliativa de quimioterapia o terapia radiante, intentando reducir el tamaño del tumor para hacerlo extirpable o aumentar la sobrevida del paciente con una calidad digna de la misma.⁷

Los inhibidores de tirosina quinasa (TK) agrupan una serie de moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana, desencadenando la cascada de transmisión de la señal de crecimiento hacia el núcleo.

En citología, el término receptores designa a las proteínas que permiten la interacción de determinadas sustancias con los mecanismos del metabolismo celular. Los receptores son proteínas o glicoproteínas presentes en la membrana plasmática, en las membranas de los orgánulos o en el citoplasma celular, a las que se unen específicamente otras sustancias químicas llamadas moléculas señalizadoras o citoquinas.⁹

Cuando el receptor de membrana recibe la señal (citoquinas) desde el exterior, experimenta un cambio en su parte o dominio intracelular que activa una reacción enzimática. En muchos casos la reacción enzimática asociada al dominio intracelular de los receptores de membrana es del tipo llamado TK. La reacción TK es un tipo de interacción entre proteínas que permite que una active o inactive a otra, haciéndola pasar de un estado de reposo a otro de actividad o viceversa.⁹

Los fármacos dirigidos a impedir esta reacción TK, con actividad en algunos tumores que son particularmente dependientes de este proceso enzimático, son los llamados inhibidores de la TK.¹⁰⁻¹¹

En el caso de los mastocitos, la supervivencia, las funciones fisiológicas celulares y su proliferación, están regulados, entre otros receptores, a través del c-Kit, que controla la enzima TK, ubicado en la membrana celular y que se liga al factor de crecimiento de células madre (SCF).

El masitinib, como inhibidor de TK, actúa inhibiendo la enzima al prevenir la fijación del ATP y, por lo tanto, la energía necesaria para el proceso enzimático. Con esa inhibición, bloquea las señales intracelulares específicas de tal enzima.¹²

El factor de crecimiento de células madre es una citoquina que se liga sobre el receptor c-Kit para estimular una auto-dimerización de dos moléculas que van a acti-



var los sitios de fosforilación de la enzima. Si esta dimerización no ocurre, el receptor no es activo.

Asimismo, la mutación del gen originario de la proteína receptora (c-Kit) puede producir la activación de la enzima sin necesidad de ligarse al factor de crecimiento de células madre, con el correspondiente comportamiento neoplásico celular. Esto ocurre en un 30% de los tumores. El 70% restante se puede originar por la sobreexpresión de los receptores que reaccionan de manera exagerada a la activación del receptor.

Esta familia de drogas inhibidoras de la TK puede actuar inhibiendo la fosforilación tanto en algunas isoformas de c-Kit mutado como en la forma natural.¹²

Además del efecto directo sobre el c-Kit, el efecto antitumoral de este grupo de drogas se podría explicar por la acción sobre el receptor del factor de crecimiento plaquetario (PDGFR) interviniendo en la proliferación celular, en el tono de la pared de los vasos y en la angiogénesis. Actuaría también sobre otros receptores intracelulares como el Lyn y el FAK previniendo el proceso metastásico y la resistencia a los citotóxicos.¹¹⁻¹²

Caso Clínico

Historia y Anamnesis

El paciente a tratar es un Bóxer macho de ocho años de edad, no castrado. La anamnesis nos revela que el animal no presenta vómitos y sus heces son normales en consistencia y coloración. Además, presenta disminución del apetito, polidipsia subjetiva y reiteradas sacudidas de la cabeza. Según el propietario, el motivo de la consulta es una tumoración submaxilar que ha evolucionado desde hace aproximadamente 2 meses.

Exploración General

El animal presenta muy mal estado general con dilatación abdominal, pelo hirsuto, mucosas pálidas y adenomegalia submaxilar derecha. No se registra hipertermia y la auscultación cardíaca y pulmonar es normal. La palpación abdominal revela una gran dilatación con hepatomegalia y esplenomegalia claramente palpables. El aspecto del animal es prácticamente terminal, taquipnéico y muy debilitado.

Exploración dermatológica

Se observa una gran tumoración debajo de la oreja derecha de 12 x 8 x 4 centímetros y un nódulo en el canto lateral del ojo derecho del tamaño de un garbanzo (Fig. 1). La evolución de estas anomalías, según el propietario, es de menos de dos meses. Presenta pelo hirsuto y callos en prominencias óseas.

Diagnósticos diferenciales propuestos

- Neoplasias
- Absceso
- Adenitis de glándulas salivares (Tumor submaxilar)
- Adenitis de glándulas palpebrales (Nódulo palpebral)
- Adenomegalia por otras causas



Figura 1. Día 0: Obsérvese la erosión producida en el nódulo y el tumor por causa del prurito.

Pruebas complementarias

Dada la situación, para confirmar alguno de los diagnósticos diferenciales, las pruebas a realizar son:

1. Aspiración con aguja fina del nódulo, el tumor y el ganglio regional
2. Hemograma completo y bioquímica sérica
3. Ecografía abdominal
4. Biopsia
5. Determinación de mutación del c-Kit en caso de confirmarse un MCT.

1. Citología

Confirma la presencia de células cebadas abundantes en las tres aspiraciones. El pleomorfismo es moderado y la granulación variable aunque evidente (Fig. 2)

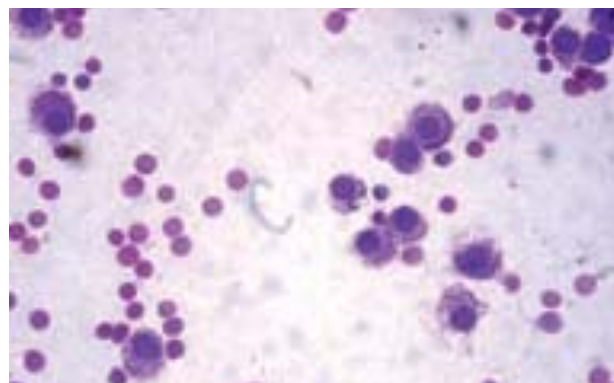


Figura 2. Citología: Obsérvense los gránulos citoplasmáticos no muy abundantes pero bien reconocibles. Existe un leve pleomorfismo en los mastocitos.

2. Hemograma y bioquímica sérica

La analítica nos confirma anemia con leucocitosis, sin observarse un número elevado de mastocitos circulantes en el extendido. En el perfil bioquímico solo es destacable la elevación de la fosfatasa alcalina. Estos resultados quedan reflejados en la Tabla 3.

3. Exploración ecográfica abdominal

Podemos distinguir un aumento de tamaño en el bazo, cuya ecogenicidad se encuentra disminuida, ha-

Tabla 3. Resultados de la analítica sanguínea y bioquímica sérica

	Unidades	Valor Referencia	1ª semana	6ª Semana	24ª semana
Hematocrito	%	37 - 55	28	39	39
Eritrocitos	x10 ⁶ /mm ³	5,5 – 8,5	3,62	4,5	4,6
VCM		60 – 77	77,3	77	76,8
Hemoglobina	Fl	12 – 18	9,8	11	12
HCM	gr/dl	18,5 – 30	27,07	27,07	27
CHCM	pg	31 – 37	35	33	33
RDW-SW	gr/dl	14-17%	17,7%	17,7%	17%
Leucocitos:		5,5 – 16,9	19,94	13	15
Neutrófilos	x10 ³ /mm ³	3,0 – 12,0	15,78	10	11
% NEUT		60-77%	79.1%	76,92%	73,33%
Eosinófilos	x10 ³ /mm ³	0,1 – 1,7	0,35	0,3	0,3
% Eosinófilos		2-10%	1,75%	2,31%	2%
Linfocitos	x10 ³ /mm ³	0,5 – 4,9	1,37	1,1	1,7
% Linfocitos		12-30%	6,87%	8,46%	11,33%
Monocitos	x10 ³ /mm ³	0,3 – 2	2,38	1,54	1,95
% Monocitos		2-10%	11,94	11,84%	13%
Reticulocitos	x10 ³ /mm ³	20-80	53,7 Kμl	53,7 Kμl	35 Kμl
% Reticulocitos		0-1%	1,5%	1,5%	1%
Basófilos	x10 ³ /mm ³	0 – 0,09	0,06	0,06	0,05
% Basófilos		0-2%	0,3%	2,31%	0,33%
Proteínas totales	gr/dl	5,4 – 7,7	6,1	6,1	6,4
Plaquetas			331	300	320
VPM	x10 ³ /mm ³	175 - 500	9,94 FL	9,5 FL	9,6 FL
PCT			0,3%	0,27 %	0,28%
DVPLT			18,9%	18,9%	18%
ALT	UI/L	< 50	81	80	80
FAL	UI/L	30 - 120	520	400	350
Globulinas	gr/dl	2,5 – 4,5	3,4	3,5	4
Albúmina	gr/dl	2,5 – 3,6	2,7	2,6	2,5
Urea	mg/dl	20 -50	12	18	17
Creatinina	mg/dl	0,5 – 1,5	0,7	1,4	1,5
Bilirrubina T	mg/dl	< 1	0,1	0,1	0,4
Glucosa	mg/dl	70 – 110	107	106	100

ALT: alamino-transferasa; FAL: fosfatasa alcalina; CK: creatinquinasa; Bilirrubina T = bilirrubina total; VPM: volumen plaquetario medio; PCT: hematocrito plaquetario; DVPLT: distribución de volumen plaquetario.

La alteración de los valores se especifica en negrita.

lazgo que constatamos comparándola con la ecogenicidad de la corteza renal izquierda (Fig. 3). A nivel hepático nos encontramos con una moderada hepatomegalia con ligero aumento en su ecogenicidad (Fig.

4). Además, se detecta una cantidad moderada de líquido abdominal libre, de carácter anecogénico (Fig. 5). El resto del examen ecográfico abdominal no presenta alteraciones.



Figura 3. Imagen ecográfica del bazo y riñón izquierdo. Se observa una disminución de la ecogenicidad del bazo respecto a la corteza renal.



Figura 4. Imagen ecográfica del hígado en el que se distingue el borde hepático que se extiende caudalmente sobre la zona gástrica.



Figura 5. Imagen ecográfica del bazo. Se observan los bordes redondeados y líquido libre a su alrededor.

4. Biopsia

Informe Anatomopatológico:

- Microscopia: En las secciones examinadas se observa una infiltración de células redondas con núcleo redondo

deado de pleomorfismo discreto, cromatina rugosa, y citoplasma abundante con gránulos basófilos finos. Esta infiltración se acompaña de eosinófilos. El índice mitótico es bajo en esta población celular (0-1/400x) (Fig. 6).

- Diagnóstico: Mastocitoma moderadamente diferenciado (grado II según Patnaik).

- Comentario del histopatólogo: Se confirma la sospecha de un mastocitoma, en este caso de diferenciación intermedia, pero con un grado histológico bajo. Sería recomendable realizar una extirpación quirúrgica lo más amplia posible de la lesión con el fin de evitar recidivas teniendo en cuenta que son tumores que pueden tener capacidad metastásica. El pronóstico para el animal debe ser reservado.

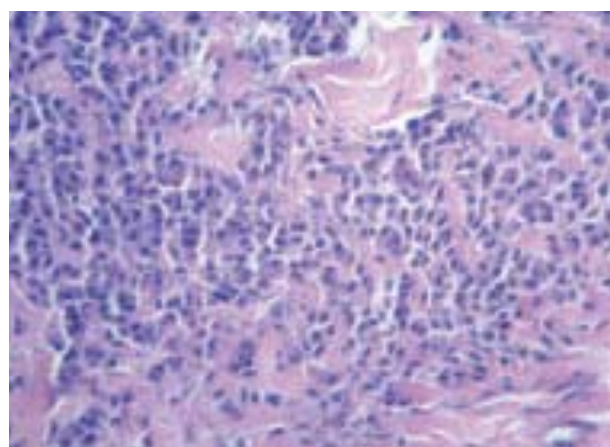


Figura 6. Se observa una infiltración de células redondas con núcleo redondeado de pleomorfismo discreto, cromatina rugosa, y citoplasma abundante con gránulos basófilos finos (Imagen cedida por Histovet)

5. Determinación de mutación del c-Kit

Realizamos la determinación de la mutación del gen en Marsella, Francia, en los laboratorios AB SCIENCE - AFIRMM, en el Departamento de Biopatología, laboratorio de Oncología Molecular. En este caso por análisis de los exones 8 a 13, el c-Kit no estaba mutado.¹¹⁻¹²

Esta determinación puede ser importante, ya que en principio estos medicamentos fueron diseñados para el tratamiento de tumores de células con el gen mutado.¹³ En nuestro caso se confirma que el masitinib fue eficaz igualmente en células naturales no mutadas.

En conclusión la ecografía nos hace presumir, sin poder asegurarlo al no realizar la citología o histopatología, que existe diseminación en órganos abdominales dado el agrandamiento exagerado del bazo y el hígado con la presencia de efusión abdominal. Se decide no realizar punción eco-guiada dada la gravedad del estado general y la variabilidad de sus resultados.¹⁴

La punción de órganos abdominales eco-guiada, como en este caso, suele presentar el problema de la gran contaminación con sangre y la dificultad para seleccionar una zona representativa.

Por lo tanto, de acuerdo a la analítica, citología, biopsia y ecografía, se estima que el animal padece un MCT de grado II en estadio IV.

Tratamiento

Dada la dificultad para la resección del tumor submaxilar, y debido a su diseminación ganglionar y la efusión abdominal, muy compatible con metástasis a distancia, se decide instaurar un tratamiento con un inhibidor de la TK. En este caso la elección de este tipo de oncoterapia se basó en la facilidad de su uso (oral), en las buenas posibilidades terapéuticas que presentan estos productos y en la complejidad que tiene el uso de otros posibles tratamientos. Nos referimos a los posibles efectos secundarios de la combinación de prednisona con vinblastina con sus problemas gástricos y de mielosupresión, sumados a la aplicación intravenosa de esta última y la obligatoria gestión de los residuos producidos por esta medicación oncológica. Otra posibilidad hubiera sido el uso de lomustina, pero se descartó debido a la dificultad para obtenerla en España. En este caso se utilizará el "masitinib" (Masivet® Urano Vet S.L., El Prat de Llobregat - Barcelona) a dosis de 12,5 mgs/kg, diariamente y por vía oral.

El animal será controlado a los siete días de tratamiento si no hay efectos secundarios previos, y luego se harán revisiones con una periodicidad de 15 días hasta los 3 meses del mismo. Según la evolución, el control podrá realizarse mensualmente luego de este período.

1ª Revisión: A los siete días el animal no manifiesta ningún efecto colateral de los descritos más frecuentemente, como son alteraciones gastrointestinales y/o alopecias (Fig. 7).

2ª Revisión: A los 15 días de iniciado el tratamiento, se realiza el primer control hematológico y bioquímico para detectar posibles alteraciones renales, pérdidas de albúmina, anemia, neutropenia, o elevación de aminotransferasas. Estas complicaciones son posibles con este tratamiento; sin embargo, en este caso no se presentaron. El tumor submaxilar se ha reducido considerablemente a 5 cms. x 6 cms. x 3 cms. (Fig. 8)

La reducción tan acelerada del tamaño del tumor puede provocar la liberación brusca de los mediadores químicos de las células cebadas, principalmente histamina. Por lo tanto, se decide instaurar un tratamiento con el antihistamínico anti-H2 famotidina a 0,5 mgs/kg BID por vía oral.

También observamos una importante disminución en el tamaño del nódulo palpebral y una leve reducción de la dilatación abdominal y de la efusión, con un descenso de dos kilogramos en el peso corporal del animal.

3ª Revisión: A los 30 días de tratamiento la evolución es muy favorable, con una casi desaparición del nódulo palpebral y una reducción del tumor a 5 cms. x 3cms. x 1,5 cms. y con el ganglio submaxilar casi indetectable (Fig. 9). Se realiza ecografía en la cual apreciamos una recuperación del tamaño hepático, así como una ecogenicidad normal si la comparamos con la corteza renal derecha. No se aprecia líquido abdominal libre.

En cuanto al bazo, éste también ha disminuido de forma significativa su tamaño; sin embargo, la ecogenicidad se mantiene disminuida (Fig. 10). Se evidencia



Figura 7. 1ª Revisión donde ya se observa una leve reducción del tumor.



Figura 8. 15 días de tratamiento con evidente reducción del tumor y del nódulo palpebral.



Figura 9. 30 días de tratamiento. El nódulo palpebral prácticamente ha desaparecido, y la reducción del tumor es importante.

una clara mejoría en la actitud del animal con buen apetito y predisposición a jugar.

4ª Revisión: A los 45 días de tratamiento, el tumor mide 2 cms x 1 cm. x 1 cm. y el nódulo palpebral se ha reducido totalmente (Fig. 11). El animal ganó dos kilogramos de peso y la analítica sanguínea está prácticamente dentro de los parámetros normales, aunque



Figura 10. Imagen ecográfica del bazo y riñón izquierdo 30 días después del tratamiento. Se aprecia una disminución de la ecogenicidad del bazo respecto a la cortical renal.



Figura 11. 45 días de tratamiento. El aspecto tanto del párpado como de la zona submaxilar es prácticamente normal.

persiste una leve anemia y elevación de la fosfatasa alcalina sérica. Estos resultados los podemos observar en comparación con los de la primera visita (Tabla 3).

5ª Revisión: A los 60 días puede decirse que el animal está prácticamente normal. El tumor casi no se detecta, confundiéndolo con la glándula parótida.

6ª Revisión: Cumplidos los 90 días el animal está clínicamente normal, no se detectan los tumores y los órganos abdominales no presentan alteraciones ecográficas (Fig. 12). El paciente presenta un comportamiento totalmente normal, activo y con ganas de jugar.

Dado el buen resultado del tratamiento se decide mantenerlo hasta cumplir los 180 días del mismo, momento en el que podrá suspenderse si no hay novedad contraria, con el fin de comprobar la respuesta terapéutica.

7ª Revisión: A los 170 días, y por un problema personal del propietario, el tratamiento se suspendió durante 10 días, lo que provocó una recidiva importante del tumor en la zona cervical (Fig. 13). Se reinicia inmediatamente según lo pautado con una buena respuesta y reducción de la neoplasia, aunque sin llegar a la remisión total. El hemograma y bioquímica sérica básica no evidencian ninguna alteración importante, salvo la leve

tendencia a la anemia y la elevación de la fosfatasa alcalina sérica (Tabla 3).

Esta aparente respuesta a la reinducción con el tratamiento se mantuvo alrededor de dos meses hasta que el tumor submandibular recidivó con un gran edema cervical, algo de disnea e inicio de dilatación abdominal (Fig. 14). Ante esta situación y por solicitud del propietario se decide la eutanasia del animal.



Figura 12. 90 días de tratamiento. Aspecto totalmente normal.



Figura 13. Recidiva por interrupción del tratamiento. Se observa una clara deformación ubicada más ventralmente que la tumoración original.



Figura 14. Recidiva con complicaciones a los 230 días de iniciado el tratamiento. Obsérvese la gran inflamación y edema de la zona ventral cervical.

Discusión

El objetivo de la publicación de este caso clínico es principalmente proponer una nueva opción al tratamiento del mastocitoma en perros donde la cirugía no es posible. Hasta ahora disponíamos de otros tratamientos como la lomustina y la combinación de prednisona y vinblastina,⁷ que si bien en muchos casos podrían ofrecer relativos éxitos terapéuticos, sus efectos secundarios, su difícil obtención en algunas zonas geográficas y sus complicaciones a la hora del manejo hacían interesante la búsqueda de otras opciones terapéuticas.

Reconocemos que actualmente existe una limitante económica para la utilización de los inhibidores de TK y principalmente en perros de gran talla, que puede por ahora hacer difícil la generalización de su uso; pero consideramos que las ventajas que nos pueden aportar, como la comodidad de administración y sus buenas posibilidades terapéuticas en general, hacen que debamos considerarlos como una opción importante dentro del arsenal de medicamentos oncológicos indicados en esta patología.

La gravedad que presentaba este caso clínico en un principio, hacía perfectamente justificable la eutanasia (estado IV) debido a la mala calidad de vida que estaba sufriendo el paciente.

De acuerdo a las investigaciones realizadas con los inhibidores de TK,^{10-12,15} y a pesar de ser este caso un mastocitoma de gen c-kit no mutado, se decidió optar por este tipo de oncoterapia dada la gravedad del caso y la alta tasa de retraso en el tiempo de progresión del tumor (TTP) que nos ofrecía el medicamento.

Según investigaciones realizadas,^{11,12} el tiempo medio de progresión de la enfermedad en perros tratados con este tipo de drogas triplica a los perros tratados con placebo. En este caso clínico el grado del tumor se confirmó por histopatología y la estadificación en IV se basó en las metástasis abdominales confirmadas ecográficamente y por la respuesta al tratamiento. A pesar de que la punción de órganos eco-guiada podría confirmar *in situ* la metástasis, la gran posibilidad de resultados negativos o contaminados con sangre por no acceder al sitio correcto hizo desaconsejable esta prueba.¹⁴

En nuestro caso, la medicación no produjo efectos secundarios, y la respuesta en la reducción del tumor fue muy rápida, por lo que optamos por el uso de un antihistamínico anti-H2 para contrarrestar la posible liberación de histamina que pudiera darnos problemas gástricos graves.

En este caso el animal se recuperó rápidamente y su calidad de vida fue excelente hasta cumplirse prácticamente los 6 meses de tratamiento. Después de este período, la medicación fue suspendida por un plazo de diez días provocando la reaparición de la tumoración que se redujo a la mitad de su tamaño respondiendo parcialmente al tratamiento de reinducción. Pasados aproximadamente dos meses, el animal desarrolló edema cervical con la reaparición del tumor. Este presentaba aparentemente mayor agresividad, por lo que el propietario prefirió no

realizar ningún rescate con otra medicación y proceder a la eutanasia.

Esto podría explicarse debido a que el control de la proliferación mastocítica por parte del medicamento, a pesar de ser muy importante, nunca fue total, y la suspensión del tratamiento permitió su reaparición con mayor virulencia. Otra explicación podría ser la de que en el mismo tumor pueden existir o surgir diferentes líneas celulares, dentro de las cuales puede variar la resistencia al fármaco.

Tabla 4. Criterios a seguir con los inhibidores TK según respuesta al tratamiento

Perros totalmente recuperados, con la eliminación total del tumor.	Suspender
Perros controlados en la proliferación pero sin la desaparición del tumor	Mantener indefinidamente
Perros que recidivan luego de la suspensión del tratamiento	Reiniciar o rescatar en caso de resistencias

En los MCT existen tres supuestos para decidir si se suspende o se continúa el tratamiento tras 6 meses con un inhibidor TK (Tabla 4).

Los laboratorios fabricantes de estos fármacos en veterinaria proponen la medicación, según sus estudios, mientras exista la regresión del tumor o hasta la resección de éste si ya es factible el procedimiento. También están descritos casos de regresión total con la posterior interrupción del tratamiento, sin la consecuente recidiva.¹⁵ Aparentemente, los inhibidores de TK pueden erradicar las células tumorales por apoptosis inducida y evitar su reaparición, pero en otros casos solo controlar la proliferación del MCT sin lograr la apoptosis de todas sus células. En este último caso los pacientes necesitarían la medicación de por vida.

Según las experiencias del laboratorio fabricante del masitinib,^{12,13,16} el tratamiento debería realizarse durante al menos 6 meses en perros que han superado clínicamente la enfermedad, y continuarse en el caso de reducciones no totales de la tumoración o de recidivas tempranas al suspender el tratamiento.

Como conclusión, la experiencia de este trabajo demuestra que en este caso la calidad de vida del paciente fue excelente mientras la oncoterapia fue efectiva, ofreciendo al perro una sobrevida de 8 meses que puede ser muy valorada según el criterio de muchos propietarios.

Creemos que esta opción terapéutica en ciertos mastocitomas puede ser muy válida y tenida en cuenta a la hora de ofrecer diferentes posibilidades a los propietarios de nuestros pacientes. Será necesario un mayor número de estudios para poder conocer el resultado de este tipo de medicación a largo plazo, pero creemos que abre la puerta a un futuro terapéutico muy interesante, no solo en este tipo de tumores, sino en otras patologías donde estén implicados los receptores de TK y las células que los poseen.

Summary

Development of mast cells tumors (MCT) is due to the uncontrolled proliferation of mast cells. It is the most frequent malignant cutaneous tumour in the canine species with a prevalence of about 20% with respect to skin tumours. It is characterized by very unpredictable behaviour and progression and its malignancy varies according to its degree of cellular differentiation. Its clinical aspect is so variable that its clinical diagnosis may become a real challenge. The aim of this article is to describe the therapeutic management and results in a canine patient, a Boxer dog with two nonresectable grade II, stage IV mast cells tumors, using a tyrosine kinase inhibitor (Inhibitor TK) called masitinib (Masivet®), at 12.5 mg/kg/day orally. It is noteworthy that the MCT in this case, determined by way of a gene sequencing study, was of the not mutant c-kit receptor kind. In our case, the treatment of this tumor in a terminal patient with this new drug in veterinary medicine has been a rewarding experience, without established side effects and achieving a good quality survival for almost 8 months.

Bibliografía

1. Morris J, Dobson J. Mastocitoma. En: Oncología en pequeños animales. Intermédica, Buenos Aires 2002, (4), 51-54.
2. Scott, Miller, Griffin. Small Animal Dermatology, 6th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 2001; 20: 1320-1330.
3. Galli S., Grimaldeston M. Inmuno modulatory mast cells: negative as well as positive, regulators of immunity. *Nature Rev Immunol.* 2008. 8: 478-486.
4. Gross T L., Ihrke P., Walder E., Affolter V.. Skin diseases of the dog and cat. Clinical and histopathological diagnosis. Segunda edición. Blackwell Publishing Company, 2005; 37; 866-893.
5. Romansik EM, Reilly CM, Kass PH, Moore PF, London CA. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol.* 44(3):335-41. 2007.
6. Gross, T.L.; Ihrke, P.J.; Walder, E.J.; Affolter, V.K. Skin Diseases of the Dog and Cat. 2ª Ed. Blackwell Publ. 2005, (36), 853-865.
7. Ogilvie G, Moore A. Tumor de células cebadas. En: Manejo del paciente canino oncológico. Intermédica, Buenos Aires, 2008.(65), 813-830.
8. Verena K. Affolter. Round cell tumors. Workshop Skin Oncology. Bern. July 5-7 2007; 72-73.
9. Urruticoechea, Ander. Nuevos tratamientos biológicos: qué son y cómo. Sociedad Española de Oncología Médica. 2006;10:14.
10. London CA, Seguin B. Mast cell tumors in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003; 33:473-89.
11. London CA, Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin Cancer Res* 2009;15 (11). 3856-3865
12. Hanssens Mlle Katia. AB SCIENCE - AFIRMM, Département de Biopathologie, Laboratoire d'oncologie moléculaire, Institut Paoli Calmettes, 232 boulevard Sainte Marguerite, 13009 Marseille – France. www.uranovet.com/masivet. Consultado 24/02/2010
13. Hermine O., Kinet J., Dubreuil P., Moussy A., Hahn K., Abstracts Timetable, Clinical research, Masitinib reduces the onset of metastasis and improves long-term survival in dogs with measurable grade 2 and grade 3 mast cell tumours. BSAVA Congress 2009.
14. Sato, A. F.; Solano, M., Ultrasonographic findings in abdominal mast cell disease: a retrospective study of 19 patients, *Vet Radiol & Ultrasound*, 2004; 45:51 – 57.
15. Dubreuil P, Letard S, Ciufolini M, et al. INSERM, U891, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Molecular and Functional Hematopoiesis, Centre de référence des mastocytoses, Marseille, F-13009, France
16. Hermine O., Kinet J., Dubreuil P., Moussy A., Hahn K., Abstracts Timetable, Clinical research, Masitinib is effective in the treatment canine grade 2/3 mast cell tumours that only express WT c-kit. BSAVA Congress 2009



29 Septiembre - 2 Octubre, 2011

Barcelona, ESPAÑA

El punto de encuentro de
los veterinarios en Europa!



TALLERES

Congreso Nacional de AVEPA
SEVC 2011!

OPCIONES QUIRÚRGICAS EN
LA ROTURA DEL LIGAMENTO
CRUZADO ANTERIOR

Dr. B. Beale



PRINCIPIOS Y APLICACIÓN
DE LA FISIOTERAPIA Y
REHABILITACIÓN EN PERROS

Dr. S. Rosen
Dr. J. Van Dyke
Dr. G. del Pueyo



¿QUÉ NOS DICEN EL
CORAZÓN Y LOS PULMONES?
SACA PARTIDO A TU
FONENDO!

Dr. J. Bonagura

ADIESTRAMIENTO Y
SOCIALIZACIÓN EN CACHORROS.
CÓMO INLCUIRLO EN TU
CONSULTA.

Dr. K. Seksel
Dr. J. Fatjo



TODLO LO QUE QUERÍAS SABER
SOBRE FROTIS SANGUÍNEOS
PERO NO TE ATREVISTE A
PREGUNTAR!

Dr. G. Couto
Dr. J. Pastor



TODLO LO QUE QUERÍAS SABER
SOBRE CITOLOGÍA PERO NO
TE ATREVISTE A PREGUNTAR!

Dr. G. Couto
Dr. J. Pastor



ECOGRAFÍA ABDOMINAL
EN EL PERRO



Dr. P. Mantis
Dr. Y. Espada
Dr. A. Agut
Dr. R. Novellas

DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DE
PATOLOGÍAS ABDOMINALES.
CASOS CLÍNICOS.

Dr. P. Mantis
Dr. A. Agut
Dr. R. Novellas



APROVECHA EL ECÓGRAFO
PARA LA CLÍNICA DE
ANIMALES EXÓTICOS.

Dr. J. Chitty
Dr. M. Artiaga



CASOS COMPLICADOS EN
RADIOLOGÍA TORÁCICA.

Dr. P. Mantis
Dr. A. Agut
Dr. R. Novellas



CÓMO IDENTIFICAR PATRONES
PULMONARES: ¿SÓN ÚTILES?

Dr. P. Mantis
Dr. A. Agut
Dr. R. Novellas



Descripción detallada: www.sevc.info

INSCRÍBETE AHORA www.sevc.info

